

#2

PCT/JP03/46065

16.12.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

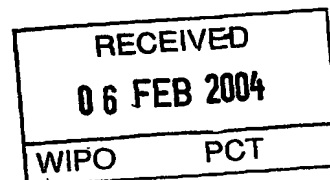
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年12月25日

出願番号
Application Number: 特願2002-373975

[ST. 10/C]: [JP2002-373975]

出願人
Applicant(s): 黒川 良望



CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

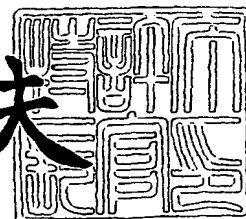
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月23日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 P02-062
【提出日】 平成14年12月25日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61N 1/36
【発明の名称】 胃電気刺激装置
【請求項の数】 2
【発明者】

【住所又は居所】 宮城県仙台市青葉区星陵町 1 - 1 東北大学医学部内

【氏名】 黒川 良望

【発明者】

【住所又は居所】 宮城県仙台市青葉区星陵町 1 - 1 東北大学医学部内

【氏名】 安斎 実

【特許出願人】

【住所又は居所】 宮城県仙台市青葉区星陵町 1 - 1 東北大学医学部内

【氏名又は名称】 黒川 良望

【代理人】

【識別番号】 100107870

【弁理士】

【氏名又は名称】 野村 健一

【電話番号】 045-290-7480

【選任した代理人】

【識別番号】 100098121

【弁理士】

【氏名又は名称】 間山 世津子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 126469

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 胃電気刺激装置

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) 体外に配置される発振器、(2) 前記発振器に接続する体外コイル、(3) 体内に埋め込まれ、前記体外コイルから経皮的電力伝達により電力を受け取る体内コイル、(4) 前記体内コイルに接続する波形整形回路、及び(5) 胃壁に接する状態で配置され、前記波形整形回路に接続する電極を有する、胃電気刺激装置。

【請求項2】 迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対して用いる、請求項1又は2記載の胃電気刺激装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ガストロパレーシス患者等の治療に用いる胃電気刺激装置に関する。この装置は、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対する治療装置として特に有用である。

【0002】

【従来の技術】

ガストロパレーシス(gastroparesis:胃不全麻痺、胃内容停滞症などさまざまな訳語が提唱されているがここではガストロパレーシスとする)は、嘔気、嘔吐、腹部膨満等の症状を呈し、胃内容排出遅延を来す胃の慢性的な機能異常である(Hornbuckle K, Barnett J L (2000) J Clin Gastroenterol, 30, 117-124)。ガストロパレーシスには、迷走神経の切断や糖尿病が原因となって起こるもののほか、原因が明らかでないもの(特発性ガストロパレーシス)もある。ガストロパレーシスは、様々な病態が複雑に関わり合っているが、リズム障害の増加、スパイク・バーストの発生頻度の減少など胃筋電活性(gastric myoelectrical activity, GMA)の異常が深く関与していると言われている(Chen J, McCallum RW (1992) Am J Gastroenterol, 87, 477-482)。近年、薬剤抵抗性の難治性のガストロパレーシスに対する治療手段として、胃電気刺激が注目されており、米国

を中心に幾つか特許出願も行われている（特許文献1及び特許文献2参照）。

【0003】

しかし、これまでに使用されてきた胃電気刺激に関する装置は、多くの埋め込み型ペースメーカーと同様に刺激波形を生成する回路と電源である電池を体内に埋め込むものであるため、電池交換のための再手術が必要である。胃電気刺激の主な対象患者は高齢者であり、定期的な手術が必要なこのような装置は、患者にとって大きな負担となる。

【0004】

また、胃電気刺激には、長パルス刺激（long pulse stimulation、LPS）と短パルス刺激（short pulse stimulation、SPS）の2種類の刺激があり、前者は内因性胃徐波周波数（intrinsic gastric slow wave frequency、IGF）に近い周波数で300ms以上のパルス幅の刺激であり（Bellahsene B E, Lind C D, Schirmer B D, et al. (1992) Am J Physiol, 262, G826-834、Forster J, Sarosiek I, Delcore R, et al. (2001) Am J Surg, 182, 676-681、G.EMS Study Group. (1996) Gastroenterology, 110, A668、Eagon JC, Kelly KA (1995) Neurogastroenterol Motil, 7, 39-45）、後者は内因性胃徐波周波数の約4倍の周波数で1ms以下のパルス幅の刺激である（Familoni B O, Abell TL, Nemoto D, et al. (1997) Dig Dis Sci, 42, 892-897）。両者ともガストロパレーシスに対し一定の改善効果が確認されているが、長パルス刺激を付与するタイプの装置は実際にはほとんど採用されていない。これは、長パルス刺激は、短パルス刺激の約1000倍の電力を消費するため、上述した電池埋め込み型の装置では、十分な電力が確保できないからである。

【0005】

上述した電池切れによる再手術や長パルス刺激における電力不足の問題は、刺激波形を生成する回路のみを体内に埋め込み、電源を体外に設け、導線を介して電力を供給することにより解決できる。しかし、これでは、皮膚に導線を貫通させることになり、その貫通部より細菌等の感染のおそれが生じる。

【0006】

【特許文献1】

特許第2710864号明細書

【0007】

【特許文献2】

米国特許第6115635号明細書

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

以上のように、従来の胃電気刺激装置は、患者に対し大きな負担を強いるものであり、また、長パルス刺激を付与することは事実上不可能であった。

【0009】

本発明は、以上のような技術的背景の下になされたものであり、患者に対する負担が少なく、また、長パルス刺激の付与も可能な胃電気刺激装置を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、経皮的電力伝達システムによって体内に埋め込まれた装置に電力を供給することにより、電池交換のための再手術を不要とし、また、長パルス刺激の長期的な付与も可能になることを見出した。また、本発明者は、長パルス刺激が、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対する治療手段として非常に有効であることも見出した。本発明は、以上のような知見を基に完成されたものである。

【0011】

即ち、本発明は、(1)体外に配置される発振器、(2)前記発振器に接続する体外コイル、(3)体内に埋め込まれ、前記体外コイルから経皮的電力伝達により電力を受け取る体内コイル、(4)前記体内コイルに接続する波形整形回路、及び(5)胃壁に接する状態で配置され、前記波形整形回路に接続する電極を有する、胃電気刺激装置である。

【0012】

また、本発明は、以下の(A)及び(B)の治療方法に使用することができる。

(A) 迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対し、長パルス刺激を付与することを特徴とするガストロパレーシスの治療方法。

(B) 迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対し、振幅4mA、パルス幅300ms、周波数0.03~0.06Hzの方形波による電気刺激を付与することを特徴とするガストロパレーシスの治療方法。

【0013】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0014】

本発明の胃刺激装置は、発振器、体外コイル、体内コイル、波形整形回路、及び電極を有するものである。

【0015】

発振器は、胃に対し有効な刺激を与えられる得る電流を生じさせることのできるものであれば特に限定されない。

【0016】

体外コイルは、体内コイルに電力を送ることのできるものであれば特に限定されない。また、体内コイルも、体外コイルからの電力を受け取ることのできるものであれば特に限定されない。

【0017】

コイルの形状は、例えば、外径25~35mm、内径0~20mm、厚み0.4~0.6mm程度の平面コイルとすることができるが、これに限定されるわけではない。線材は、0.1mm程度の銅線を使用することができる。また、コイルの巻き数は、250~400とすることができるが、これに限定されるわけではない。コイルの表面は防水等のためシリコン等で被覆することが好ましい。体外コイルと体内コイルは、同一の形状であってもよく、また、異なるものであってもよい。コイル間の電力伝達の効率化を図るために、コイル近傍にフェライトを設置してもよい。フェライトの形状及び設置位置は、電力伝達を効率化できるのであれば特に限定されず、例えば、図1に示すように、円盤状のフェライトを、両コイルの中央部及び体外コイルの皮膚と反対側に設置することができる。

【0018】

波形整形回路は、入力される正弦波などをパルス波（特に方形波）に整形できるものであればどのようなものでもよい。

【0019】

電極は、胃に対し有効な電気刺激を付与できるものであればどのようなものでもよく、例えば、心臓ペースング用の電極を使用することができる。

【0020】

次に、本発明の胃刺激装置を図2を用いて説明する。発振器1から体外コイル2に正弦波電流を流すことにより、コイル間の電磁誘導により、体内コイル3に正弦波電流が生じる。この正弦波電流は、波形整形回路4によりパルス電流に変換され、このパルス電流が電極5を介して、胃6に電気刺激を与える。

【0021】

本発明の胃刺激装置は、ガストロパレーシスなどの疾患の治療に使用することができる。治療に先立ち、予め体内コイル、波形整形回路、胃刺激用電極を体内に埋め込んでおく。体内コイル及び波形整形回路の埋め込み部位は特に限定されないが、通常、前胸部あるいは上腹部の皮下が好ましい。胃刺激用電極は、胃壁に接する状態で配置し、通常、胃の体上部大弯前壁に配置する。また、電極間の距離は、5～10mm程度とするのが好ましい。

【0022】

治療は、発振器から正弦電流を流し、体外コイルを、患者の体内コイルの埋め込まれて部位に近づけることにより行う。発振器から流す正弦電流の周波数、振幅は、胃に対し有効な電気刺激（長パルス刺激や短パルス刺激）になるように適宜決めればよいが、通常、長パルス刺激を与える場合には、周波数を0.03～0.06 Hz、振幅を4～6mAとし、短パルス刺激を与える場合には、周波数を0.12～0.24Hz、振幅を2～4mAとする。

【0023】

本発明の胃刺激装置は、長パルス刺激の付与に適している。また、後述するように、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対しては、長パルス刺激が有効である。従って、本発明の胃刺激装置は、迷走神経が切断されている

ガストロパレーシス患者に対する治療装置として特に有用である。

【0024】

【実施例】

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明する。

1. 実験方法

(1) 電極の埋込み

実験には6頭の雌のビーグル犬（体重8～9.5kg）を用いた。電極埋込みの手術は、12時間以上絶食後、全身麻酔下に行った。麻酔薬はケタミン 20mg/kgを導入時に静脈内投与し、気管内挿管を行い、人工呼吸器で呼吸管理を行った。麻酔の維持は吸入麻酔薬イソフラン約2%で行った。上腹部正中切開で開腹し、4対の28ゲージのステンレス製の心臓ペースティング用ワイヤー（A&E Medical Farmingdale）を胃の漿膜側から、前壁大弯側の固有筋層に埋め込んだ。対となる電極間の距離は1cmとし、口側からch1、ch2、ch3、ch4と並んだ4対の電極は4cm間隔で、最も肛門側の電極は幽門輪から2cmの距離とした。また、収縮力測定のため圧センサーであるフォース・トランスデューサー（Star Medical）を幽門輪から4cmの前壁の漿膜に逢着した。テフロンコーティングされた導線を上腹部腹側から腹腔外に導出し、さらに皮下を通して右胸部から体外へ導出した（図3）。

【0025】

迷走神経存在下の実験が終了した後、迷走神経切断術を行った。麻酔は初回手術と同様の方法で行い、上腹部正中切開にて開腹し、横隔膜直下で腹部食道周囲に存在する迷走神経全幹を約2cmにわたり切除した。

【0026】

(2) 電気刺激

手術から完全に回復したと判断した術後7日目以降から実験を開始した。同一の個体に対しては、2日以上の間隔をあけて実験を行った。12時間以上絶食後、400g、340Kcalのドッグフード（牛肉、野菜等を含むウェットフード）を摂取させ、30分後から測定を開始した。最初の30分はベースラインの胃筋電活性および収縮力を測定し、その後コントロール群では刺激なしで30分間、胃電気刺激群では電気刺激を行い30分間同様の計測を行った。実験は全て意識下に行った。

【 0 0 2 7 】

最も口側の電極を刺激装置(DPS-1200D, Dia Medical System)に接続し、方形波による電気刺激を行った。刺激条件は、長パルス刺激では、周波数を内因性胃徐波周波数の1.1倍、パルス幅を550ms、パルス振幅を4mAとした。また、短パルス刺激では、周波数を20cpm、パルス幅を0.3ms、パルス振幅を2mAとした。

【 0 0 2 8 】

胃筋電活性及び収縮力の測定は、迷走神経切断前後で、それぞれコントロール、長パルス刺激付与、短パルス刺激付与の3条件で行った。また、これらに加え、経皮的電力伝達システムを利用した装置を用いて、迷走神経切断後、長パルス刺激付与条件での胃筋電活性及び収縮力を測定した。

【 0 0 2 9 】

(3) データ解析

(A) 胃筋電活性の記録

胃筋電活性の記録は、体外に導出した記録用電極をマルチ・チャンネル・レコダー(Acknowledge, Biopac Systems)に接続して行った。記録波形はパーソナルコンピュータのモニターに映し出し、同時にハードディスクに保存した。ローカットオフ周波数を0.05 Hz、ハイカットオフ周波数を35 Hzと設定し、徐波の解析の際、ソフトウェアで1Hzのローパスフィルターをかけ、4Hzにリサンプリングした。

【 0 0 3 0 】

胃筋電活性はランニング・スペクトル解析を行い、次の二つのパラメーターで解析を行った。

【 0 0 3 1 】

①正常徐波率 (percentage of normal slow waves, NSW)

正常のイヌの胃の徐波は3.5～7cpmであるとされている。胃筋電活性の記録データを1分毎に区切り、各々のランニング・スペクトルの強度が最大となる周波数(卓越周波数)の値が3.5～7cpmに存在すれば「正常徐波」とし、観察時間中における正常徐波の割合を正常徐波率と定義した。正常徐波率は胃筋電活性の規則性を反映しているパラメーターである。

【0032】

②徐波共役率 (percentage of slow wave coupling)

異なる2つのチャンネル間の一分毎の卓越周波数の差が0.5cpm未満である時、2つのチャンネルの徐波は「共役」しているとし、観察期間中に共役している割合を徐波共役率と定義した。徐波共役率は徐波の口側から肛門側への伝達を反映しているパラメーターである。

【0033】

(B) 収縮力の記録

収縮力の記録も胃筋電活性と同様に、フォース・トランデューサーをマルチ・チャンネル・レコーダー(Acknowledge, Biopac Systems)に接続して行った。同様のフィルタリングの後、20Hzを1Hzにリサンプリングし、記録波形の曲線下面積(area under the curve、AUC)を計算し、単位時間当りの曲線下面積で収縮力を評価した。

【0034】

胃電気刺激の効果を評価するために、上記のパラメーターについて、ベースラインからの変化率で評価した。即ち、変数Xにおける変化率を ΔX とし、ベースライン、電気刺激時における値をそれぞれX1、X2とすると、 $\Delta X = X2/X1$ と定義し、それぞれの群における変化率 ΔX の値を評価の対象とした。

【0035】

(4) 経皮的電力伝達システム

経皮的電力伝達システムに使用したコイルは、直径0.1mmの銅線を多層巻きにしたもので、接触面の外側に、Mn-Cu-Znによる磁性体材料(フェライト)が用いられている。体外コイル及び体内コイルの外寸は縦42mm、横32mm、厚さ6mmである。

【0036】

経皮的電力伝達システムを用いた電気刺激の実験を行う前に、体内コイルを埋め込む手術を行った。左胸部の皮下にポケットを作製し、体内コイルを埋め込み固定した。

【0037】

経皮的電力伝達システムのブロック図は図4に示すとおりである。発振器（株式会社エヌエフ回路設計ブロック、WAVE FACTORY 1946 MULTIFUNCTION SYNTHESIZER）から発生した電流から長パルス刺激の刺激波形を生成するために、刺激周期やパルス幅に対応した100 kHzの正弦波バースト波形を体外コイルの入力とし、体外コイルの誘起電圧を波形整形回路に通して正弦波から方形波へ整形した。また、電気刺激した際に、胃に埋め込まれた電極に流れる電流量を計測するために、電極の配線を一度体外に出しシャント抵抗を挟み再び体内に戻した。このシャント抵抗の両端に誘起した電圧を増幅し電流値を測定した。シャント抵抗から胃筋層までの電極部分はステンレス線を用いており、それ以外では銅線を用いた。

【0038】

電気刺激の際は、発生した電流が周波数 $IGF \times 1.1$ 、パルス幅550ms、測定電流4mAになるように発振器で電圧を調整した。また、測定中は発生した刺激波形をオシロスコープでリアルタイムに観察した。

【0039】

（5）統計学的解析

統計学的解析は、3群間の解析において、まず反復測定分散分析(ANOVA)を用いて行い、有意な差があったものに対し、Fisher's PLSD法にて多重比較検定を行った。それぞれ $p < 0.05$ で有意差ありとした。また、測定値は全て（平均±標準偏差）で表記した。

【0040】

2. 実験結果

全てのイヌは刺激中、嘔吐等の外見上の変化はみられなかった。

【0041】

長パルス刺激において、同調させることができない場合は、振幅を6mAに変更し刺激を行ったところ、全ての実験で5分以内に徐波を同調させる事が可能であった。また、胃電気刺激によるアーチファクトが刺激用チャンネルに近いch2に混入したため、ch3、ch4のみの解析を行った。迷走神経切断後、全てのイヌで2回以上の嘔吐を確認しており、術後1ヶ月で平均1.3kgの体重減少が認められた。

【0042】

(1) 迷走神経切断前の長パルス刺激、短パルス刺激の効果

迷走神経切断前の収縮力は、曲線下面積の変化率がコントロール群で 0.93 ± 0.20 であるのに対し、長パルス刺激群は 0.79 ± 0.23 、短パルス刺激群は 1.45 ± 0.62 と短パルス刺激群で有意に増加していた。また、正常徐波率の変化率はコントロール群 0.92 ± 0.18 、長パルス刺激群 1.24 ± 0.78 、短パルス刺激群 0.95 ± 0.20 、徐波共役率の変化率はコントロール群 0.92 ± 0.23 、長パルス刺激群 1.06 ± 0.71 、短パルス刺激群 1.36 ± 0.46 とANOVAで有意な差はみられなかった。

【0043】

(2) 迷走神経切断後の長パルス刺激、短パルス刺激の効果

迷走神経切断後の収縮力は、曲線下面積の変化率がコントロール群 1.00 ± 0.22 、長パルス刺激群 1.23 ± 0.22 、短パルス刺激群 0.96 ± 0.09 と長パルス刺激が増加傾向にあったが、ANOVAでは $P=0.08$ と有意な差は認められなかった。また、正常徐波率の変化率はコントロール群 0.96 ± 0.07 、長パルス刺激群 1.31 ± 0.39 、短パルス刺激群 0.93 ± 0.10 と長パルス刺激群が他に比べ有意に増加していた。徐波共役率の変化率はコントロール群 1.02 ± 0.13 、長パルス刺激群 1.42 ± 0.31 、短パルス刺激群 1.08 ± 0.46 と長パルス刺激が増加傾向にあったが、ANOVAでは $P=0.14$ と有意な差は認められなかった。

【0044】

(3) 経皮的電力伝達システムによる胃電気刺激の効果

迷走神経切断後の長パルス刺激について従来の刺激装置による胃電気刺激と経皮的電力伝達システムを用いた胃電気刺激をコントロール群と比較した。収縮力は、曲線下面積の変化率がコントロール群 1.00 ± 0.22 、従来装置群 1.23 ± 0.22 、経皮的電力伝達システム装置群 1.11 ± 0.47 とANOVAで有意な差は認められなかった。また、正常徐波率の変化率はコントロール群 0.96 ± 0.07 、従来装置群 1.31 ± 0.39 、経皮的電力伝達システム装置群 1.39 ± 0.40 であり、従来装置群、経皮的電力伝達システム装置群がコントロール群に比べ有意に増加しており、さらに従来装置群と経皮的電力伝達システム装置群の間には有意差はなかった。徐波共役率の変化率は、コントロール群 1.02 ± 0.13 、従来装置群 1.42 ± 0.31 に対し、経皮的

電力伝達システム装置群は、 1.63 ± 0.57 とコントロール群に対して有意に増加しており、従来装置群とは有意差は認められなかった。

【0045】

【発明の効果】

本発明の胃電気刺激装置は、ガストロパレーシスなどの治療に有用である。また、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者の治療には長パルス刺激が有効であるが、本発明の装置は、この長パルス刺激を長時間付与し続けることが可能である。従って、本発明の装置は、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対する治療装置として特に有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

体外コイル及び体内コイルにおけるフェライトの設置位置を示す図。

【図2】

本発明の胃刺激装置を模式的に表した図。

【図3】

実施例で使用した電極及び各種機器の配置図。

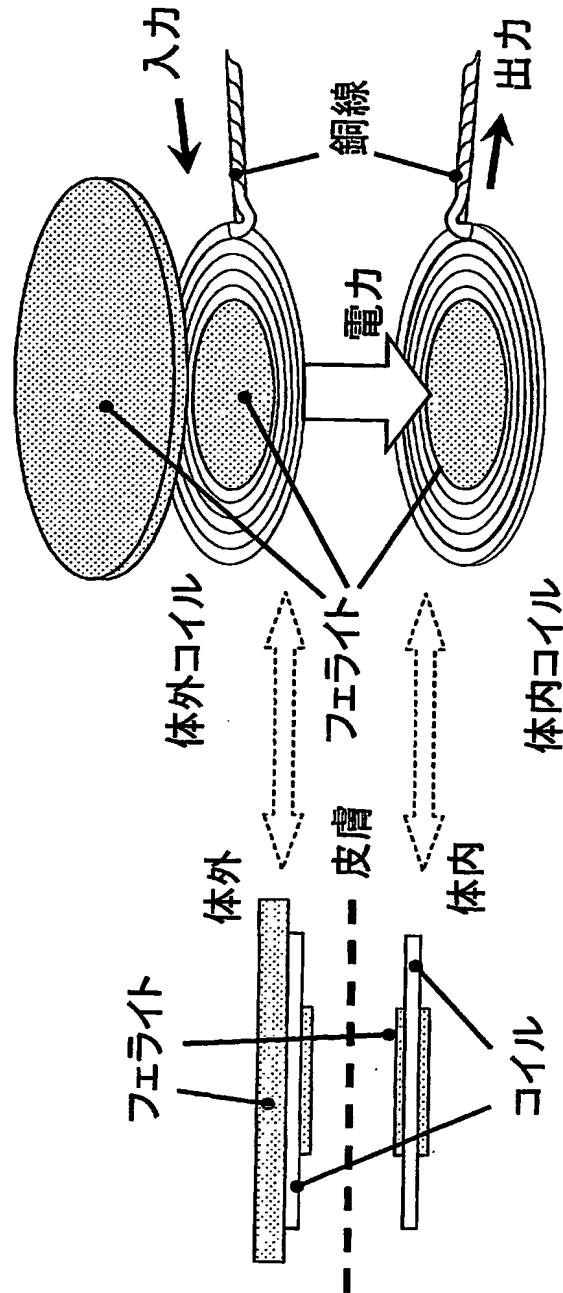
【図4】

経皮的電力伝達システムのブロック図。

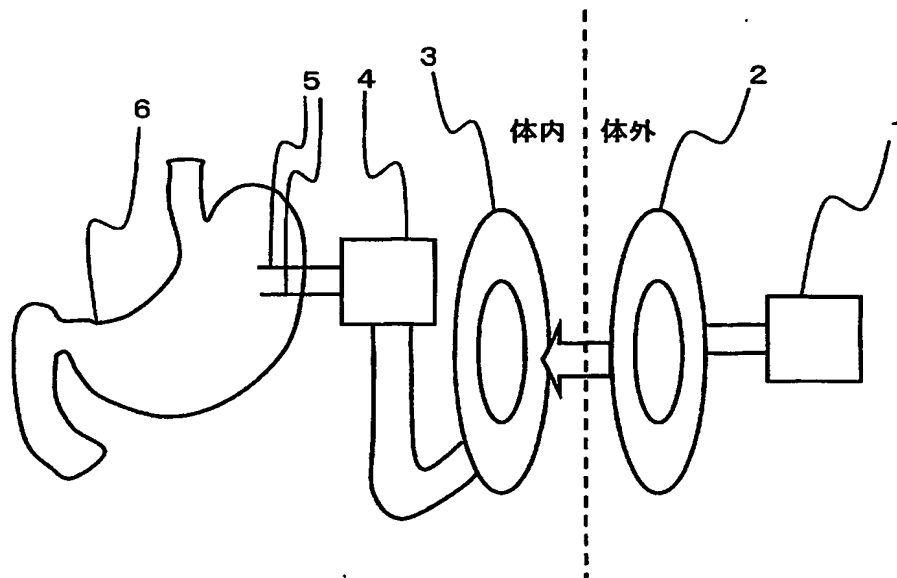
【書類名】

図面

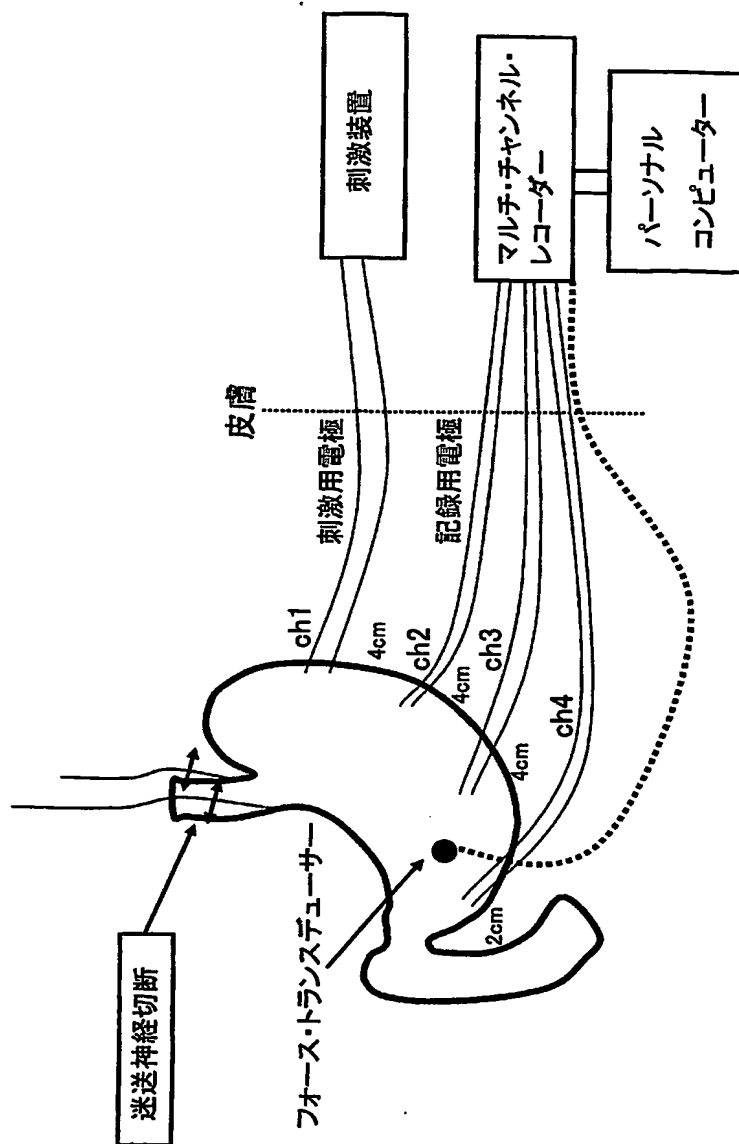
【図 1】



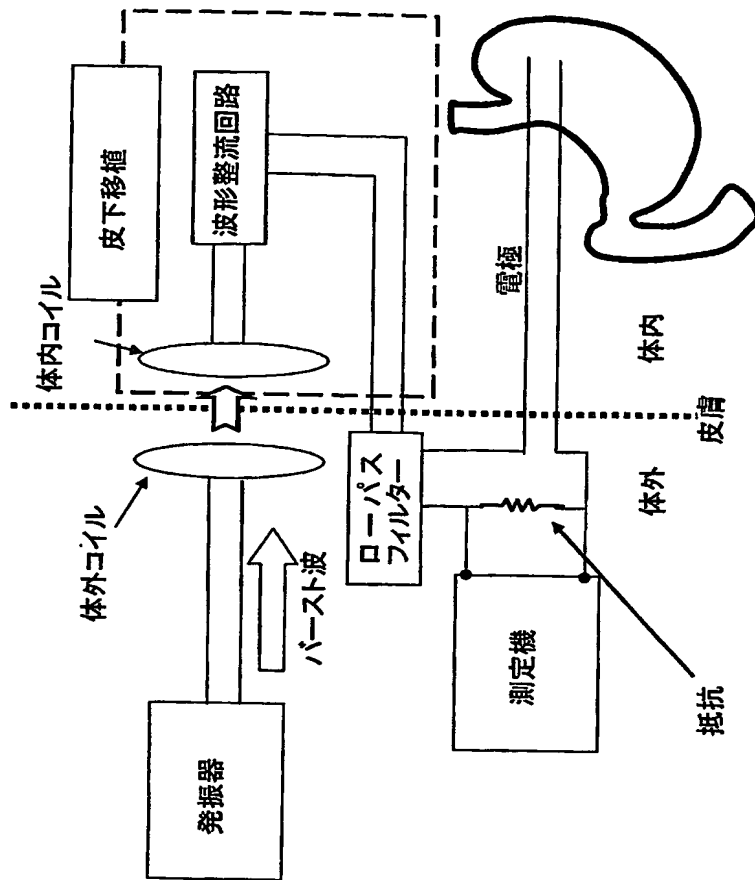
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 使用者の負担が少なく、また、長パルス刺激の付与も可能な胃電気刺激装置を提供する。

【解決手段】 (1) 体外に配置される発振器、(2) 前記発振器に接続する体外コイル、(3) 体内に埋め込まれ、前記体外コイルから経皮的電力伝達により電力を受け取る体内コイル、(4) 前記体内コイルに接続する波形整形回路、及び(5) 胃壁に接する状態で配置され、前記波形整形回路に接続する電極を有する、胃電気刺激装置。

【選択図】 図 2

特願 2002-373975

出願人履歴情報

識別番号

[503004792]

1. 変更年月日

2002年12月25日

[変更理由]

新規登録

住所

宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部内

氏名

黒川 良望

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.